

AVIS

relatif à la sécurisation des dons d'organes, de tissus ou de cellules chez des donneurs vaccinés depuis moins d'un mois par un vaccin anti-SARS-CoV-2 à vecteur viral utilisant un adénovirus non répliquatif

3 mai 2021

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a été saisi le 12 avril 2021 par la Direction générale de la santé (DGS) afin de mener des travaux visant à (annexe 1) :

- 1- recueillir des informations sur les mécanismes en cause dans les phénomènes de thrombose pouvant être rencontrés après l'administration de vaccin anti-SARS-CoV-2 à vecteur adénovirus en général, en lien avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'Agence de la biomédecine (ABM), mais également des spécialistes en immunologie, en médecine vasculaire et en hémostase ;
- 2- collecter des informations, auprès des pays ayant utilisé ce type de vaccin, sur la fréquence des événements de ce type, la réalisation de greffes à partir de patients ayant présenté de telles pathologies et les mesures mises en place afin de sécuriser les greffes;
- 3- proposer des éléments de surveillance, de diagnostic biologique, histologique, radiologique et d'éventuelles recommandations thérapeutiques visant à sécuriser la transplantation en amont chez le donneur, lors du prélèvement et après la greffe chez le receveur ;
- 4- définir un risque ou des recommandations de sécurité concernant la vaccination par un vaccin à vecteur adénovirus et en particulier le délai entre celle-ci et le prélèvement, pour les donneurs d'organes vivants, ou les donneurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH), chez qui sont administrés des facteurs de croissance de la lignée granuleuse pouvant entraîner une hyper-coagulation ;
- 5- enfin et plus largement, faire des propositions pour l'allocation des greffons en fonction du rapport bénéfice-risque, en tenant compte des situations cliniques et des éléments paracliniques recueillis.

La saisine de la DGS intervient suite à l'interpellation par l'ABM sur la sécurisation des greffons issus de cinq donneurs ayant présenté des tableaux de thromboses veineuses cérébrales (et également digestives pour plusieurs cas) dans les quinze jours suivant une vaccination anti-SARS-CoV-2 par le vaccin Vaxzevria®, développé par le laboratoire Astra Zeneca.

Pour répondre à cette saisine, le HCSP a activé le groupe de travail « Sécurité des produits du corps humain » (SECPROCH) qui s'est réuni les 13 et 27 avril 2021, en présence d'experts extérieurs

spécialistes dans le domaine de l'immunologie, de la médecine vasculaire et de l'hémostase (annexe 2) et qui a rendu un avis provisoire portant sur les points 3, 4 et 5 de la saisine, le 17 avril 2021.

1. Contexte

L'épidémie de Covid-19 est devenue une pandémie de portée mondiale, depuis son apparition dans la ville de Wuhan (région du Hubei), en Chine en décembre 2019.

En 2021, semaine 14, 136 508 474 cas ont été confirmés dans le monde depuis le 31 décembre 2019, dont 28 496 538 cas en Europe. Le nombre de décès s'élève à 2 944 827 dans le monde dont 645 412 en Europe.

En France au 20 avril 2021, Santé publique France a recensé 5 339 920 cas confirmés dont 101 597 personnes décédées. Les premières vaccinations anti-SARS-CoV-2 ont débuté en France le 27 décembre 2020 selon une stratégie définie par la Haute autorité de santé (HAS) ; 12 766 311 personnes avaient reçu au moins une dose de vaccin au 19 avril 2021 [1,2].

2. Données sur les différents vaccins disponibles contre le SARS-CoV-2

A côté des vaccins classiques (vaccins inactivés et protéiques) deux nouveaux types de vaccins ont été développés dans le cadre des vaccins SARS-CoV-2 : les vaccins à vecteur adénovirus (Ad) et les vaccins à ARN messager (ARNm).

Vaccins à vecteur adénovirus

Il s'agit de virus à ADN rendus non répliquatifs et dans le génome desquels la séquence codant la protéine d'intérêt a été insérée par génie génétique, à savoir la séquence de la protéine S (spike) dans le cadre du SARS-CoV-2. Il existe plus de 90 sérotypes d'adénovirus humains. Ces virus nus, dont le génome est constitué d'ADN double brin, sont génétiquement stables, peuvent infecter les cellules dendritiques, sont assez faciles à modifier et ont une grande résistance aux variations thermiques.

Dans le contexte des vaccins SARS-CoV-2 disponibles en Europe, trois vecteurs ont été utilisés : Ad5 et Ad26, des adénovirus infectant l'homme de façon naturelle, et ChAdOx1, un adénovirus infectant le chimpanzé.

L'adénovirus le plus étudié et utilisé historiquement comme vecteur viral a été l'adénovirus C5 (Ad5). Ce virus ayant été rendu incompetent en termes de répllication par délétion des gènes E1 et d'une partie du gène E3 qui sont nécessaires à l'établissement de l'infection et à l'activation de l'expression des autres gènes, il est nécessaire d'avoir recours à des lignées cellulaires dites « complémentantes » exprimant ces gènes, tels que HEK-293 ou PER.C6. L'une des limites des vaccins à vecteur adénovirus est l'immunité anti-vecteur -préexistante ou induite par la vaccination qui est susceptible d'impacter leur utilisation à large échelle [3]. Cela a conduit les firmes à choisir des sérotypes plus rares tels l'Ad 26 ou un adénovirus simien.

L'Ad 26 est développé sous la forme d'une plateforme appelée AdVac® par la firme Janssen. Il s'agit, comme l'Ad5, d'un vecteur viral rendu incompetent pour la répllication chez l'humain grâce à la délétion des gènes E1 et d'une partie du gène E3. Le gène étranger codant l'Ag d'intérêt pour la protection vaccinale est inséré dans la région E3. Le vaccin est ensuite produit sur la lignée cellulaire PER.C6®. Cette plateforme a été utilisée pour un vaccin anti-virus Ebola (Zabdeno®), qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) et est utilisé en association avec le vaccin Mvabea®.

Le dernier vecteur adénoviral actuellement disponible dans le cadre d'une stratégie anti-SARS-CoV-2 est un adénovirus de chimpanzé dénommé ChAdOx1. Il s'agit d'un sérotype Y25 qui a été délété dans les gènes E1 et E3. Ce virus étant d'origine simienne, la séroprévalence des anticorps contre ce virus est extrêmement faible chez l'humain.

Les adénovirus acquis par infections naturelles qui sont très fréquentes peuvent persister pendant des années dans les ganglions lymphatiques et les amygdales. Les vecteurs Ad dérivés de sérotypes humains ou de chimpanzés dépourvus de E1 semblent partager certains de ces traits, en persistant au site d'inoculation, dans le foie et dans les tissus lymphatiques [4]. Cette persistance n'est pas associée à une réplication du virus.

Vaccins à ARNm

Tout comme les vecteurs viraux, les vaccins à ARNm permettent la production d'antigènes à l'intérieur des cellules et donc la fourniture de protéines ayant toutes les modifications post-traductionnelles requises. Leur fabrication reposant sur des procédés de nature chimique et non biologique comme les vecteurs décrits précédemment, leur production à large échelle s'en trouve grandement facilitée.

Les vaccins à ARNm sont moins avancés en termes d'ancienneté de développement, mais ont un profil de sécurité a priori optimal. Ils sont, par essence, particulièrement inducteurs de signaux de danger au sein de la cellule-hôte. Alors que les risques d'intégration au génome cellulaire, d'expression à long terme et/ou d'induction d'auto-anticorps ont entravé l'approbation de vaccins ADN à usage humain et que l'utilisation de vecteurs viraux est entravée par la présence de réactions immunitaires humorales spécifiques au vecteur, ces deux préoccupations ne se posent pas pour les vaccins à ARNm. La destruction des ARN par les RNAses extracellulaires a été un frein à leur développement initial. Dès lors, différents stratagèmes ont été développés (vectorisation sous forme de nanoparticules lipidiques, utilisation de bases modifiées), permettant aux vaccins de pénétrer dans la cellule dendritique et d'y produire les antigènes vaccinaux sans être détruits au préalable par ces enzymes [5]. L'ARNm est reconnu comme étranger in vivo par les cellules dans lesquelles il pénètre, ce qui conduit à la production d'un signal interféron médié par la voie des TLR7 et 8 qui induit une adjuvantation naturelle avec un effet bénéfique sur la maturation de la cellule dendritique et conduit à l'élimination de l'ARNm. Ainsi, dans les modèles animaux, après injections intramusculaires, les protéines produites par des vaccins de type ARNm ne sont détectables que pendant une dizaine de jours [6].

Il n'existe donc aucun risque théorique d'intégration du matériel génétique vaccinal au génome humain dans la mesure où l'ARNm ne pénètre pas dans le noyau cellulaire et ne peut donc pas être rétro-transcrit en ADN, même si une transcriptase inverse était présente dans la cellule-hôte, comme cela pourrait être le cas chez un sujet co-infecté par le VIH. En revanche, l'ARNm se fixe directement sur les ribosomes intra-cytoplasmiques de la cellule-hôte et est traduit en protéines qui, une fois libérées par la cellule, génèrent une immunité cellulaire et humorale de la part du système immunitaire du sujet vacciné, à l'origine d'anticorps protecteurs et d'une mémoire immunitaire responsable de la protection vaccinale à long terme.

Les quatre vaccins actuellement autorisés par l'Agence européenne du médicament (EMA)

Actuellement, quatre vaccins contre le Covid-19 ont reçu une autorisation conditionnelle de mise sur le marché de l'EMA :

- le 21 décembre 2020 pour le vaccin COMIRNATY® (BNT162b2) du laboratoire Pfizer-BioNTech,
- le 6 janvier 2021 pour le vaccin COVID-19 mRNA (mRNA-1273) du laboratoire Moderna,
- le 29 janvier 2021 pour le vaccin Vaxzevria® du laboratoire Astra-Zeneca (AZD1222),

- le 11 mars 2021 pour le vaccin COVID-19 Janssen de Johnson et Johnson commercialisé en Europe par le laboratoire Janssen.

Les deux premiers sont des vaccins à ARNm :

- Le vaccin COMIRNATY® (BNT162b2) du laboratoire Pfizer-BioNTech est indiqué pour la prévention du Covid-19 chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Le schéma vaccinal est en 2 doses administrées à J0 et J21 (avec au moins 21 jours d'intervalle) ; une extension de l'AMM chez les sujets de moins de 16 ans est en cours.
- Le vaccin COVID-19 mRNA (mRNA-1273) du laboratoire Moderna est indiqué pour l'immunisation active et pour la prévention du Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Le schéma vaccinal est en 2 doses, administrées à J0 et J28.

Les deux autres vaccins sont des vaccins à vecteur viral utilisant un adénovirus :

- Le vaccin Vaxzevria®, est un vaccin à vecteur viral recombinant non répliquatif co-développé par l'université d'Oxford et le laboratoire AstraZeneca. Il repose sur l'utilisation du vecteur ChAdOx1, un adénovirus de chimpanzé non répliquatif, contenant le gène de la glycoprotéine de surface S, principal antigène pour l'induction de la réponse vaccinale. Il est indiqué chez les 18 ans et plus avec un schéma vaccinal à 2 doses, l'administration de la 2^{ème} dose étant recommandée entre 4 à 12 semaines selon le RCP du vaccin et à 12 semaines selon l'HAS [7]. Dans un avis modificatif du 19 mars 2021 en rapport avec les très rares accidents thrombotiques discutés dans cet avis, la HAS a recommandé de ne l'utiliser que pour les personnes âgées de 55 ans et plus [8].
- Le vaccin COVID-19 Janssen est un vaccin à vecteur viral utilisant un Ad26 humain codant également la protéine S du SARS-CoV-2 ; le schéma vaccinal comporte une dose unique. Comme le précédent et pour les mêmes raisons, le Ministère des solidarités et de la santé a recommandé de n'utiliser ce vaccin que chez les personnes âgées de 55 ans et plus (DGS-Urgent n° 42) [9].

Autres vaccins attendus à court terme en France et en Europe

Ils sont au nombre de deux :

- Un vaccin sous-unitaire constitué de la protéine de spicule S stabilisée dans sa conformation dite « préfusion » adjuvée par Matrix-MTM (saponine) a été développé par Novavax sous le nom NVX-CoV2373. Un communiqué de presse sur les résultats encore préliminaires des essais de phase 3 a été rendu public le 29 janvier 2021. Il fait état d'une efficacité de 89,3% contre les formes symptomatiques au Royaume-Uni et de 60% en Afrique du Sud.
- Un vaccin à ARNm développé par Curevac en partenariat avec Bayer et Novartis. Ce vaccin est encore en phase 3 de développement. Le concepteur envisage d'inclure les séquences correspondant à des variants du SARS-CoV-2 pour étendre le spectre d'immunisation du vaccin. Des résultats d'essais cliniques sont attendus pour le deuxième semestre 2021.

Autres vaccins potentiellement disponibles dans le monde

Il s'agit des vaccins suivants [10]:

- Le vaccin Gam-COVID-Vac, plus connu sous le nom de Sputnik 5 et produit sous l'égide de l'Institut Gamaleïa en Russie, comporte deux adénovirus, l'un à base d'Ad26 utilisé pour la première injection et l'autre à base d'Ad5 utilisé pour une 2^{ème} dose à 21 jours. Ce vaccin,

qui a fait l'objet d'une publication récente montrant une efficacité de plus de 90% [11], est en cours d'évaluation au niveau de l'EMA depuis le 4 mars 2021. Il est déjà disponible dans différents pays hors Union européenne, dont la Russie, l'Algérie, la Tunisie et le Maroc.

- Un vaccin à base d'Ad5 non réplicatif codant la protéine S dans sa conformation de préfusion, a été développé par la firme chinoise CanSino Biologics. Son efficacité est annoncée comme voisine de celle des autres vaccins à adénovirus. Il devrait être bientôt disponible en Chine, au Mexique et au Pakistan.
- Le vaccin Coronavac® est un vaccin à base de virus entier inactivé par la β -propiolactone et avec l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant. Il est développé par la firme chinoise Sinovac. Comme pour les vaccins précédents, on ne dispose pas de résultats d'essai de phase 3, même si un communiqué de presse récent émanant de l'Institut Butantan de Sao Paulo au Brésil indique une efficacité de 50,4 %. Ce vaccin est utilisé en Bolivie, en Chine et en Indonésie et devrait l'être prochainement en Turquie et au Brésil.
- Un vaccin à base de virus entier inactivé également par la β -propiolactone avec l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant est développé par la firme chinoise Sinopharm. On ne dispose pas de données de phase 3 pour ce vaccin. Il va être déployé en Chine, dans les Emirats Arabes Unis, et dans plusieurs pays africains dont le Maroc.
- Le vaccin Covaxin® est un vaccin à base de virus entier inactivé par la β -propiolactone avec comme adjuvant l'aluminium ou l'imidazoquinoline, développé par la firme indienne Bharat. Malgré l'absence de résultats disponibles d'essais de phase 3, il est déjà largement utilisé en Inde.

A noter que le laboratoire Merck-Sharp-Dohme qui développait deux candidats vaccins à base de vecteurs viraux réplicatifs : virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) et virus de la rougeole (en partenariat avec l'Institut Pasteur et l'Université de Pittsburgh pour ce dernier vecteur), a décidé d'abandonner leur développement clinique.

3. Vaccination contre le SARS-CoV-2 et thromboses

3.1. Risque de thrombose au décours de la vaccination contre le SARS-CoV-2 et évolution sur le plan réglementaire

Il est important de rappeler en préalable que, comme pour tout nouveau médicament et encore davantage pour des produits utilisés à titre préventif et à très grande échelle, les vaccins SARS-CoV-2 font l'objet d'une surveillance renforcée de pharmacovigilance.

Par ailleurs, le Covid-19 est associé à un phénotype prothrombotique caractérisé par une coagulopathie et un dysfonctionnement endothélial [12–17].

L'équipe du Pr. Smadja à l'Hôpital européen Georges Pompidou à Paris a réalisé une étude préliminaire descriptive du risque thrombotique associé à la vaccination contre le SARS-CoV-2 à partir de la base de données mondiale de l'Organisation mondiale de la santé (OMS ; base de données Vigibase). Cette étude visait à évaluer les caractéristiques cliniques des thromboses artérielles et veineuses après injection de trois vaccins Covid-19 (Comirnaty® de Pfizer-BioNtech; vaccin COVID-19 Moderna et Vaxzevria® d'AstraZeneca) jusqu'au 16 mars 2021 [18]. Entre le 13 décembre 2020 et le 16 mars 2021 (94 jours), 361 734 967 personnes ont été vaccinées selon les données de vaccination internationale Covid-19 disponibles dans Vigibase et 2 161 événements thrombotiques (ET), dont 795 ET veineux (ETV) (795) et 1 374 ET artériels (ETA), ont été recensés à cette date sur la base de déclarations spontanées : 1 197 cas ont été déclarés pour le vaccin Comirnaty®, 325 cas pour le vaccin COVID-19 Moderna et 639 cas pour le vaccin Vaxzevria®.

Grâce à ces données, un taux de notification des cas d'ETV et d'ETA au cours de la période (94 jours) a pu être évalué parmi le nombre total de personnes vaccinées. Au total, il a été mis en évidence 0,21 [IC 95%: 0,19-0,22] cas d'ET pour 1 million de personnes vaccinées-jours sur la totalité de la population vaccinée. Pour les ETV et les ETA, les taux étaient respectivement de 0,075 [IC 95%: 0,07-0,08] et 0,13 [IC 95%: 0,12-0,14] cas pour 1 million de personnes vaccinées-jours. Les données par vaccin ont montré que des ET, y compris la thrombose veineuse cérébrale, sont observés avec les trois vaccins et considérant que les informations dans les narratifs des cas dans Vigibase sont en général limitées ; des études supplémentaires incluant des investigations cliniques et biologiques approfondies sont nécessaires pour faire la part des liens de causalité entre ces événements thrombotiques et la vaccination.

3.2. Cas particulier des thromboses thrombocytopéniques induites par les vaccins SARS-CoV-2 à vecteurs adénoviraux (TTIV)

Le 19 mars 2021, l'Allemagne a été le premier pays à signaler 13 cas de thrombose des sinus ou de la veine cérébrale avec le vaccin Vaxzevria® d'Oxford-AstraZeneca dont plus de 1,6 million de doses ont été administrées dans ce pays. Suite à la description de ces cas de thrombose après vaccination, ce vaccin a été temporairement suspendu par certains pays européens puis réintroduit pour les 55 ans et plus (ou 60 ans selon les pays), dont la France. Bien que l'EMA ait reconnu en avril 2021 un lien plausible entre ce vaccin et la survenue de certains cas de thromboses associées à une thrombocytopénie, cet organisme a convenu que les avantages de l'utilisation de ce vaccin dans la stratégie de lutte contre l'épidémie de Covid-19 continuent de l'emporter sur le risque d'effets indésirables graves. Le RCP de ce vaccin a été actualisé avec l'indication de risques de thromboses en association avec une thrombocytopénie [19].

Au 4 avril 2021 en Europe, l'EMA rapportait 169 thromboses cérébrales, dont 42 mortelles (25%) et parmi elles 90 avec thrombocytopénie, et 53 thromboses splanchniques, dont 29 avec thrombocytopénie. Cette thrombopénie a été décrite dans certains de ces cas comme étant un syndrome de type thrombopénie induite par l'héparine (TIH) avec anticorps anti-facteur plaquettaire 4 (Ac anti-FP4), ce qui suggère un événement immunologique comme l'une des origines potentielles de la thrombose.

Ce signal thrombotique associé à une thrombopénie après utilisation du vaccin Vaxzevria® d'AstraZeneca a également été décrit après administration du vaccin Janssen. Les cas se présentent généralement dans les 20 premiers jours après la vaccination et sont caractérisés par une thrombopénie, des D-dimères élevés et une forte prépondérance de thromboses du sinus veineux cérébral, mais des cas de thromboses digestives ou splanchniques, d'embolies pulmonaires et de thromboses artérielles ont aussi été décrits. Des anticorps anti-FP4 ont été identifiés, de manière similaire à la TIH, mais en l'absence d'exposition préalable du patient à un traitement par l'héparine [20–23]. Le traitement de ces événements thrombotiques requiert des corticoïdes, des immunoglobulines intraveineuses et des anticoagulants non hépariniques [24].

Selon l'EMA et les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) nord-américains, le mécanisme physiopathologique des thromboses avec thrombocytopénie survenant dans les suites d'une vaccination contre le SARS-CoV-2 par les vaccins Vaxzevria® et COVID-19 Janssen semble être d'ordre immunologique ; l'origine serait la production d'anticorps anti-FP4 induits par les constituants adénoviraux des vaccins et qui apparaissent dans les deux semaines suivant l'administration d'une première dose du vaccin (peu de données sont actuellement disponibles concernant la deuxième dose). A l'heure actuelle, aucun facteur de risque n'a été identifié chez ces patients pouvant expliquer cette réaction inhabituelle dénommée thrombose thrombocytopénique induite par la vaccination (TTIV) [25–27].

L'ANSM a mis en place un comité hebdomadaire d'experts pour le suivi spécifique de ces effets thrombotiques [28].

4. État des lieux des thromboses dans les suites d'une vaccination contre le SARS-CoV-2 chez les donneurs d'organes, de tissus et de cellules en France, en Grande-Bretagne et en Europe

4.1. Données françaises

Les accidents thromboemboliques cérébraux constituent une cause fréquente de mort encéphalique pouvant conduire à des dons puis à des prélèvements d'organes et de tissus.

Ces dernières semaines, certains donneurs en état de mort encéphalique ont présenté des accidents thromboemboliques graves et de localisations atypiques (thromboses du sinus veineux cérébral, thromboses de la veine porte, thromboses splanchnique ou hépatique, thrombus veineux profonds, ou thromboses artérielles aiguës type embolies pulmonaires), tous associées à une thrombopénie sévère, voire à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ; il a été constaté dans leurs antécédents la mention d'une première vaccination contre le Covid-19 par le vaccin Vaxzevria® en moyenne dans les 15 jours précédant la survenue des manifestations cliniques ayant conduit au décès.

A la date de rédaction de ce rapport, en France, cinq donneurs ont présenté ce profil, dont trois ont été prélevés. Selon la procédure habituelle, les organes prélevés ont été évalués sur le plan morphologique et biologique et ont été validés pour la greffe. En post greffe, les neuf receveurs de ces organes font fait l'objet d'une surveillance particulièrement renforcée et aucun effet indésirable, notamment de type hémorragique ou thrombotique, n'a été signalé au cours des trois premières semaines post-greffe.

A ce stade l'ABM souligne l'intérêt potentiel de la perfusion systématique dans ces situations cliniques particulières, pour les poumons, les reins, et le foie, ce qui présente l'avantage, au moins théorique, d'éliminer les éventuels micro-thrombi qui auraient pu se localiser dans le lit vasculaire.

4.2. Données anglaises et européennes

Par ailleurs, l'ABM a interrogé ses partenaires anglais et européens sur la survenue d'évènements du même type. De très rares évènements de syndrome de TTIV ont également été identifiés en Grande-Bretagne et en Europe chez des patients identifiés comme donneurs potentiels d'organes et de tissus:

- En Grande-Bretagne, 13 donneurs de ce type ont été recensés, 10 donneurs ont été prélevés et 26 patients greffés. Trois défaillances d'organes par thrombose extensive entraînant une perte de greffons ont été rapportées. La moyenne de survenue postopératoire se situait à J19. Il a été également noté un décès sans imputabilité certaine d'une origine vasculaire.

Le *National Health Service* (NHS) anglais a diffusé des recommandations à l'attention des professionnels de la greffe pour la prise en charge des donneurs et le suivi des receveurs. Concernant les receveurs, une attention particulière est recommandée pour les organes pouvant contenir des lymphocytes (foie, poumons, pancréas, intestins). Un suivi systématique du taux plaquettaire, de fibrinogène, de la détection de D-dimères et des Ac anti-FP4 pour tous les receveurs est préconisé. En effet, même si les mécanismes d'actions conduisant à cette TTIV ne sont pas encore totalement élucidés, leur nature immunologique est à ce stade fortement suspectée, avec la mise en évidence fréquente d'anticorps anti-FP4 chez les donneurs. Le NHS

rapporte également une transmission de lymphocytes pathogènes du donneur, producteurs d'auto-Ac anti FP4, présents notamment chez 43% des receveurs de foie, même si un seul d'entre eux a présenté une complication vasculaire sans perte de greffon [29].

- En Espagne, 3 donneurs potentiels présentant une TTIV ont été recensés, mais aucun n'a été prélevé.

- En Allemagne, 6 cas suspects de TTIV ont été recensés chez de potentiels donneurs ; 1 seul d'entre eux a été prélevé et un lobe du foie a été greffé chez 2 personnes ; un des deux receveurs a présenté une thrombose hépatique postopératoire.

4.3. Cas particulier des dons de CSH

Il est bien établi que l'administration d'un greffon de CSH est susceptible de transmettre les pathologies auto-immunes du donneur au receveur.

Par ailleurs, l'administration de facteurs de croissance (GCSF) lors de la mobilisation des CSH est susceptible d'entraîner, de façon extrêmement rare, un état hyper-coagulable transitoire chez certains donneurs. Chez les donneurs de CSH, cet effet pourrait être potentialisé par l'injection d'une dose de vaccin anti-Covid-19. Toutefois, le processus de qualification pré-don des donneurs de cellules comporte un bilan biologique très complet et notamment un bilan hématologique obligatoire qui doit être stable pour que le don soit programmé, puis réalisé après stimulation par GCSF pendant 4 à 5 jours. A tout moment, en cas d'anomalie clinique ou biologique, le don serait annulé et un autre donneur éventuellement choisi.

A ce jour, aucune remontée d'accident vasculaire de type TTIV n'a été signalée chez un donneur de cellules vacciné contre le SARS-CoV-2 ou chez un receveur de CSH provenant de ce type de donneur. Il convient néanmoins d'anticiper cette situation en étant, comme rappelé ci-dessus, particulièrement exigeant sur la stabilité du bilan hématologique chez un donneur potentiel de CSH récemment vacciné contre cet agent.

5. Techniques disponibles pour le dosage des anticorps anti-FP4

La recherche des anticorps anti-FP4 développés lors des TTIV doit être réalisée à l'aide de certaines troupes ELISA commercialisées pour la recherche des anticorps anti-FP4 de TIH. Cependant les anticorps de TTIV ne reconnaissent pas les mêmes épitopes sur le FP4 que ceux reconnus par les anticorps anti-FP4 de TIH.

Dans le contexte de suspicion de TTIV, les tests commerciaux disponibles n'ont pas tous la même sensibilité. Ainsi Il a été montré que les tests rapides (Stic Expert®, PaGIA®, Hemosil-AcuStar HIT-Ab®, Hemosil HIT-Ab®) manquent très nettement de sensibilité et ne doivent pas être utilisés pour la recherche des Ac anti-FP4 TTIV.

Concernant les trois troupes ELISA aujourd'hui disponibles sur le marché français (Zymutest HIA®, Asserachrom HPIA®, Life Code PF4®), celle commercialisée par Immucor (Life Code PF4®) a permis dans tous les cas de TTIV testés la détection de ces anticorps et doit donc être privilégiée en l'état actuel de nos connaissances [30].

Il est à noter cependant que, hormis dans quelques centres très spécialisés, la recherche d'anticorps anti-FP4 par un test ELISA sensible tel que défini ci-dessus, n'est pas disponible **en urgence** 24h sur 24 et 7j sur 7 dans les laboratoires d'hémostase des centres hospitaliers susceptibles de qualifier des donneurs d'organes et de tissus en état de mort encéphalique. C'est

pourquoi, même si ce test est indispensable pour affirmer le diagnostic de TTIV, il ne peut être exigé pour qualifier un donneur décédé présentant des critères clinico-biologiques de TTIV.

6. Au total, le HCSP insiste sur les points suivants :

- Les accidents thromboemboliques constituent une cause fréquente de mort encéphalique pouvant conduire à des prélèvements d'organes.
- Des effets indésirables graves à type de thrombose pouvant conduire à un décès ont été rapportés suite à une vaccination anti-SARS-CoV-2 par des vaccins à vecteur viral utilisant un adénovirus de chimpanzé non réplicatif pour le vaccin Vaxzevria[®], Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant]) et un adénovirus 26 humain non réplicatif pour le vaccin de Janssen. Une partie de ces cas correspond à des activations des plaquettes simulant une TIH pouvant conduire à une thrombopénie majeure et à une CIVD et pour lesquels il est habituellement constaté la présence d'anticorps anti-FP4. Cette complication survient 6 à 17 jours (moyenne : 9 jours) après la vaccination. Un lien de causalité semble établi entre cette pathologie nommée TTIV et une vaccination récente par un vaccin anti-SARS-CoV-2 à vecteur adénoviral.
- Les thromboses graves observées dans les suites d'une vaccination anti-SARS-CoV-2, qu'il s'agisse ou non de TTIV, constituent un évènement rare. Au 16 mars 2021, moins de 70 cas mortels ont été colligés dans le monde par l'OMS pour plusieurs millions de personnes vaccinées avec le vaccin Vaxzevria[®]. Au 22 avril 2021, 28 cas de thromboses de localisation atypique (dont 8 décès) ont été notifiés en France pour 3,6 millions de doses injectées de ce même vaccin¹.
- La survenue d'une CIVD quelle que soit son origine peut entraîner la formation de micro-thrombi multiples au niveau des vaisseaux des différents organes, ce qui doit conduire à une évaluation minutieuse de la fonctionnalité des organes susceptibles d'être greffés :
 - si les organes ne sont pas fonctionnels, il s'agit d'une contre-indication absolue au prélèvement ;
 - si les organes sont fonctionnels suite à une exploration paraclinique complète selon les pratiques habituelles recommandées par l'ABM, la survenue d'une CIVD ne constitue pas une contre-indication formelle au prélèvement d'organes et la réalisation de greffes doit faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice/risque au cas par cas par les équipes de transplantation.A noter que, pour les cas rapportés à ce jour, il n'existe pas de risque établi de transmission au receveur de TTIV.
- Les greffes de CSH, qui nécessitent l'administration de facteurs de croissance de la lignée granuleuse, peuvent entraîner un état hyper-coagulable transitoire chez le donneur. Néanmoins, ce risque est négligeable chez un donneur de CSH en bonne santé et notamment sans anomalie de la coagulation aiguë (nombre de plaquettes, taux de prothrombine, ...), même s'il a été vacciné récemment par un vaccin anti-SARS-CoV-2 à vecteur adénoviral. Par ailleurs, les greffes de CSH sont susceptibles de transmettre les pathologies auto-immunes du donneur au receveur, ce qui justifie la contre-indication des greffes de CSH à partir de sujets porteurs connus de ce type de pathologies.

¹ Données actualisées en suivant le lien <https://ansm.sante.fr>.

7. Le HCSP, après avoir pris en considération :

- la rareté des TTIV suite à une vaccination anti-SARS-CoV-2 par un vaccin à vecteur viral utilisant un adénovirus non réplicatif,
- la possibilité d'identifier ce type de complications et ses conséquences chez les donneurs ayant reçu une dose de vaccin à vecteur adénoviral dans un délai de moins d'un mois, par l'association de trois critères clinico-biologiques simples de première intention disponibles dans tous les centres de greffe : thrombose associée à une thrombopénie, présence de marqueurs biologiques de CIVD ET absence de fonctionnalité des organes à prélever,
- la nécessité de maintenir l'activité de greffe d'organes de tissus et de CSH, bien impactée par la crise sanitaire liée au Covid-19, compte tenu du rapport bénéfice-risque très favorable pour les receveurs et de la pénurie de greffons,

Recommande la conduite à tenir suivante chez les donneurs d'organes, de tissus ou de CSH vaccinés depuis moins d'un mois par une dose de vaccin SARS-CoV-2 à vecteur viral utilisant un adénovirus non réplicatif :

- pour les potentiels donneurs d'organes ou de tissus décédés

Pour un donneur combinant un état de mort cérébrale, une thrombose aiguë, une thrombocytopénie :

- mesure du taux de prothrombine, du fibrinogène et recherche des D-dimères afin d'évaluer l'existence ou non de CIVD ;
- réalisation d'un bilan comportant notamment une évaluation de la fonctionnalité des organes vitaux (présence ou non de défaillance multi-organes) ;
- maintien de l'indication de greffe si les organes sont fonctionnels, s'il n'existe pas de CIVD ; dans ce cas, le receveur ne nécessite pas de suivi particulier en plus du suivi clinico-biologique habituel ;
- discussion au cas par cas de l'indication de greffe en fonction du rapport bénéfice-risque si les organes sont fonctionnels et que la CIVD est compensée ; si l'indication de greffe est retenue, le receveur doit faire l'objet d'un suivi clinico-biologique renforcé par rapport au risque vasculaire ;
- contre-indication de la greffe si au moins un des deux critères suivants est observé au moment du prélèvement: défaillance multi-organes OU CIVD active non compensée (voir tableau en annexe 4).

- pour les potentiels donneurs d'organes ou de tissus ou de CSH vivants :

- aucune contre-indication à la greffe sous réserve que le donneur soit en bonne santé et présente notamment un bilan stable d'hémostase (numération plaquettaire, taux de prothrombine) ;
- un donneur récemment vacciné (moins d'un mois) par un vaccin SARS-CoV-2 à vecteur viral utilisant un adénovirus non réplicatif ne doit pas être récusé si une indication urgente de greffe est prononcée ;

- chez un sujet vivant recruté pour un don d'organe ou de CSH, il est conseillé de reporter la vaccination par un vaccin à vecteur adénovirus ou de proposer un des vaccins à ARNm pour lesquels aucun effet indésirable à type de TTIV n'a été rapporté.

Ces recommandations, élaborées sur la base des connaissances disponibles à la date de publication de cet avis, peuvent évoluer en fonction de l'actualisation des connaissances et des données épidémiologiques.

Avis rédigé par un groupe d'experts, membres ou non du Haut Conseil de la santé publique.
Validé le 5 mai 2021 par le président du Haut Conseil de la santé publique.

Références

1. ECDC. COVID-19 - Données épidémiologiques [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>
2. Santé publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 21 janv 2021]. Disponible sur: </dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
3. Zak DE, Andersen-Nissen E, Peterson ER, Sato A, Hamilton MK, Borgerding J, et al. Merck Ad5/HIV induces broad innate immune activation that predicts CD8+ T-cell responses but is attenuated by preexisting Ad5 immunity. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 11 déc 2012 [cité 30 janv 2021];109(50):E3503-12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3528489/>
4. Tatsis N, Fitzgerald JC, Reyes-Sandoval A, Harris-McCoy KC, Hensley SE, Zhou D, et al. Adenoviral vectors persist in vivo and maintain activated CD8+ T cells: implications for their use as vaccines. Blood [Internet]. 15 sept 2007 [cité 30 janv 2021];110(6):1916-23. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1976365/>
5. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov [Internet]. avr 2018 [cité 30 janv 2021];17(4):261-79. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5906799/>
6. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. Nano Today [Internet]. oct 2019 [cité 30 janv 2021];28:100766. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1748013219301483>
7. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca® [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca
8. HAS. Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3260361/fr/avis-n-2021-0027/ac/seesp-du-8-avril-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-concernant-le-type-de-vaccin-a-utiliser-pour-la-seconde-dose-chez-les-personnes-de-moins-de-55-ans-ayant-recu-une-premiere-dose-du-vaccin-astrazeneca-nouvellement-appelle-vaxzevria-contre-la-covid-19
9. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. DGS-Urgent [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 3 mai 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent>
10. GLANVILLE D. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-development-evaluation-approval-monitoring>
11. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet

- [Internet]. 20 févr 2021 [cité 1 mai 2021];397(10275):671-81. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/abstract)
12. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, Yatim N, Boussier J, Gendron N, et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis*. nov 2020;23(4):611-20.
 13. Philippe A, Chocron R, Gendron N, Bory O, Beauvais A, Peron N, et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 15 janv 2021;
 14. Chocron R, Galand V, Cellier J, Gendron N, Pommier T, Bory O, et al. Anticoagulation Before Hospitalization Is a Potential Protective Factor for COVID-19: Insight From a French Multicenter Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 20 avr 2021;10(8):e018624.
 15. Gendron N, Dragon-Durey M-A, Chocron R, Darnige L, Jourdi G, Philippe A, et al. Lupus anticoagulant single positivity at acute phase is not associated with venous thromboembolism or in-hospital mortality in COVID-19. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 21 avr 2021;
 16. Helms J, Severac F, Merdji H, Anglés-Cano E, Meziani F. Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 20 mai 2020 [cité 24 avr 2021];1-2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237619/>
 17. Planquette B, Le Berre A, Khider L, Yannoutsos A, Gendron N, de Torcy M, et al. Prevalence and characteristics of pulmonary embolism in 1042 COVID-19 patients with respiratory symptoms: A nested case-control study. *Thromb Res*. janv 2021;197:94-9.
 18. Smadja DM, Yue Q-Y, Chocron R, Sanchez O, Lillo-Le Louet A. Vaccination against COVID-19: insight from arterial and venous thrombosis occurrence using data from VigiBase. *Eur Respir J* [Internet]. 16 avr 2021 [cité 24 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8051185/>
 19. Dimitrova EK. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 17 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
 20. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 9 avr 2021;
 21. Scully M, Singh D, Lown R, Poles A, Solomon T, Levi M, et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med* [Internet]. 16 avr 2021 [cité 24 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2105385>
 22. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, Munthe LA, Lund-Johansen F, Ahlen MT, et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 9 avr 2021;
 23. Bayas A, Menacher M, Christ M, Behrens L, Rank A, Naumann M. Bilateral superior ophthalmic vein thrombosis, ischaemic stroke, and immune thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Lancet Lond Engl* [Internet]. 14 avr 2021 [cité 20 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8046413/>
 24. Thaler J, Ay C, Gleixner KV, Hauswirth AW, Cacioppo F, Jürgen G, et al. Successful treatment of vaccine-induced prothrombotic immune thrombocytopenia (VIPIT). *J Thromb Haemost* [Internet]. [cité 24 avr 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.15346>

25. Pinho AC. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low platelets [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
26. Czarska-Thorley D. COVID-19 Vaccine Janssen: link between the vaccine and occurrence of thrombosis in combination with thrombocytopenia [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/covid-19-vaccine-janssen-link-between-vaccine-occurrence-thrombosis-combination-thrombocytopenia>
27. Hematology. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome - Hematology.org [Internet]. [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.hematology.org:443/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
28. Actualité - Vaccins COVID-19 : l'ANSM met en place un comité d'experts hebdomadaire sur les effets thrombotiques - ANSM [Internet]. [cité 1 mai 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/vaccins-covid-19-lansm-met-en-place-un-comite-dexperts-hebdomadaire-sur-les-effets-thrombotiques>
29. COVID-19: Advice for Clinicians [Internet]. ODT Clinical - NHS Blood and Transplant. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: /covid-19-advice-for-clinicians/
30. Vayne C, Rollin J, Gruel Y, Pouplard C, Cordonnier C, Galinat H, Huet O, Mémier V, Geeraerts T, Marlu R, Pernod G, Mourey G, Susen S: Impact of PF4 immunoassays in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia, article under review, N Engl J Med.

Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la santé

De : SALOMON, Jérôme (DGS)

Envoyé : lundi 12 avril 2021 20:13

À : CHAUVIN, Franck ; HCSP-SECR-GENERAL

Objet : Problématique Vaccination Thrombose Greffe

Monsieur le Président, Cher Franck,

L'agence de la biomédecine nous interpelle concernant une problématique en lien avec son activité de coordination de prélèvement et de greffe dans le contexte de vaccination contre la COVID-19 par le vaccin développé par le laboratoire Astra-Zeneca.

En effet, des patients vaccinés dans les quatorze jours précédents ont présenté des thromboses graves avec parfois des hémorragies associées ainsi que des CIVD, et des prélèvements d'organes suivis de greffes ont déjà été réalisés dans un contexte d'évaluation du bénéfice risque très en faveur.

Même si à cette heure l'imputabilité de la vaccination n'est pas établie, un lien réel ne peut être écarté et une évaluation des risques pour les donneurs et les receveurs doit être entreprise afin de sécuriser l'activité de greffe d'organes.

Ainsi, il nous paraît nécessaire que vous initiez des travaux afin de :

- Recueillir des informations concernant les mécanismes en cause dans ces phénomènes de thrombose pouvant être rencontrés après l'administration de vaccins à adénovirus en général, et ce en lien avec l'ANSM, l'ABM, mais également des spécialistes dans le domaine de l'immunologie, de la pathologie cardiovasculaire et de l'hémostase.
- Recueillir des informations auprès des pays ayant utilisé ce type de vaccin concernant la fréquence des événements de ce type, la réalisation de greffe à partir des patients ayant présenté ce type de pathologie et les mesures entreprises afin de sécuriser les greffes.
- Définir les éléments de surveillance, de diagnostic biologique, histologiques, radiologique et éventuellement thérapeutiques visant à sécuriser la transplantation et ce, en amont chez le donneur ou lors du prélèvement, mais également après la greffe chez le receveur.

Concernant les donneurs vivants d'organes, ou de cellules souches hématopoïétique et chez qui sont administrés des facteurs de croissance de la lignée granuleuse pouvant entraîner un hypercoagulation, est-il possible de définir un risque ou des recommandations de sécurité concernant leur vaccination par vaccin à adénovirus et en particulier le délai entre celle-ci et le prélèvement.

Enfin et plus largement vous pourriez faire des propositions, en tenant compte des situations cliniques et éléments paracliniques recueillis, concernant l'allocation des greffons en fonction du rapport bénéfice risque.

Compte tenu de l'urgence et de l'importance de ces enjeux, je souhaite pouvoir disposer de vos préconisations en fin de semaine soit d'ici vendredi 16 avril

Mes équipes restent à votre disposition pour toute précision complémentaire.

Très cordialement,

Professeur Jérôme SALOMON

Directeur général de la Santé

PARIS 07 SP, FRANCE

www.solidarites-sante.gouv.fr

Annexe 2. Composition du groupe de travail

Personnalités qualifiées

- Dominique CHALLINE, virologie, Hôpital Henri Mondor, Paris
- Christian CHIDIAC, HCSP, Cs-MIME
- Joseph EMMERICH, médecine vasculaire, Hôpital Saint Joseph, Paris
- Cécile LAVENU-BOMBLED, hémato-biologie, Hôpital Bicêtre, Paris
- Bruno LINA, CNR virus des infections respiratoires dont la grippe
- Mathieu MAHEVAS, immunologie, Hôpital Henri Mondor, Paris
- Elisabeth NICAND, HCSP, Cs-MIME
- Claire POUPLARD, hématologie-hémostase, Hôpital Trousseau, Tours
- Bruno POZZETTO, HCSP, CSMIME, pilote du groupe de travail
- Claire RIEUX, Hôpital Henri Mondor de Créteil, Paris
- Michel SETBON, HCSP, CSRE
- David SMADJA, hémato-biologie, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris
- Sylvie VAN DER WERF, CNR virus des infections respiratoires dont la grippe

Membres de droit

- Benoit AVERLAND, ABM
- Stéphanie DIETERLE, ABM
- Catherine FAUCHER, ABM
- Muriel FROMAGE, ANSM
- Pierre GALLIAN, EFS
- François KERBAUL, ABM
- Christophe MARTINAUD, centre de transfusion sanguine des armées (CTSA)
- Sophie LUCAS-SAMUEL, ABM
- Pascal MOREL, EFS
- Wahiba OUALIKENE-GONIN, ANSM
- Pascale RICHARD, EFS
- Isabelle SAINTE-MARIE, ANSM

Représentants d'associations

- Marion BRAKS, Renaloo
- Bernard CLERO, Renaloo
- Edmond-Luc HENRY, AFH

Secrétariat général du HCSP

- Marc DURAND
- Aminata SARR

Annexe 3. Personne auditionnée

Professeur Patrick MISMETTI, pathologie vasculaire et pharmacologie, Hôpital de Saint-Etienne

Annexe 4. Diagnostic biologique des coagulations intravasculaires disséminées (extrait du référentiel pour l'ECN proposé par le Collège des Enseignants de Médecine Intensive et Réanimation, 6^{ème} édition 2018, chapitre 33, disponible sur le site : <http://www.cemir.fr/fr/livres-deuxieme-cycle-ecn.html>).

Tableau 1. Diagnostic biologique des CIVD

| Test/CIVD | Décompensée | Compensée | Avec fibrinolyse secondaire | Fibrinolyse « primitive » |
|-------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|---------------------------|
| Plaquettes ($10^9/L$) | < 50–100 | > 100 | < 50–100 | > 100 |
| TCA | > 3/témoin | Normal | Très allongé | Très allongé |
| TP (%) | < 30 | 30–70 | < 50 | < 50 |
| Facteur V (%) | < 30 | > 70 | < 20 | < 20 voire indosable |
| Facteur VII (%) | < 30 | < 100 | < 70 | < 70 |
| Fibrinogène (g/L) | < 1,5 | 1,5–3 | < 1 | << 0,5 |
| Temps de thrombine | Très allongé | Allongé ou N | Très allongé | Très allongé |
| Temps de reptilase | Très allongé | Allongé ou N | Très allongé | Très allongé |
| Monomères de fibrine | Très élevés | Élevés | Très élevés | Peu élevés |
| PDF ou D-dimères | Élevés | Élevés | Très élevés | Très élevés |
| Temps de lyse (h) | > 2 heures | > 2 heures | peu diminué | < 30 min Transférable |
| Antithrombine (%) | < 50 % | < 70 % | < 50 % | < 70 % |

Annexe 5. Liste des abréviations

ABM : Agence de la biomédecine

Ac anti-FP4 : Anticorps anti-facteur plaquettaire 4

Ad : Adénovirus

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé

ARNm : ARN messenger

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

EMA : Agence européenne du médicament

ET : Evénements thrombotiques

ETV : Evénements thrombotiques veineux

ETA : Evénements thrombotiques artériels

GCSF : facteur de croissance granulocytaire

HAS : Haute Autorité de santé

HCSP : Haut Conseil de la santé publique

NHS : National Health Service

OMS : Organisation mondiale de la santé

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

TLR : Toll-like receptor

VSV : Virus de la stomatite vésiculeuse

TIH : Thrombopénie induite par l'héparine

TTIV : Thrombose thrombocytopénique induite par la vaccination

Avis produit le 3 mai 2021

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr